

Theoretical study of carcinogenic and  
antitumor active -Nitroso compounds :  
generation of methanediazonium ion and its  
reaction with DNA bases

著者	Nakayama Naofumi
内容記述	Thesis (Ph. D. in Science)--University of Tsukuba, (A), no. 2577, 2001.3.23 Includes bibliographical references
発行年	2001
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2241/5646">http://hdl.handle.net/2241/5646</a>

氏 名 (本 籍)	なか やま なお ふみ 中山 尚 史 (新 潟 県)
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 2577 号
学位授与年月日	平成 13 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審 査 研 究 科	化学研究科
学 位 論 文 題 目	Theoretical Study of Carcinogenic and Antitumor Active <i>N</i> -Nitroso Compounds : Generation of Methanediazonium Ion and Its Reaction with DNA Bases (発ガン性および抗腫瘍活性を有する <i>N</i> -ニトロソ化合物の理論的研究：メタンジアゾニウムイオン生成過程とその DNA 塩基との反応)
主 査	筑波大学教授 理学博士 菊 池 修
副 査	筑波大学教授 理学博士 池 田 龍 一
副 査	筑波大学教授 理学博士 新 井 達 郎
副 査	筑波大学教授 工学博士 鍋 島 達 弥

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

*N*-ニトロソ化合物は、生体内においてジアゾニウムイオンを生成させ、DNA 塩基をアルキル化するため、古くから発ガン性化合物として知られている。*N*-ニトロソ尿素 (1)、*N*-ニトロソアミド (2)、*N*-ニトロソカルバメイト (3) は、いずれもカルボニル基を有するという点で化学的組成が類似しているにもかかわらず、腫瘍細胞に対しては化合物 1 のみが抗腫瘍活性を示すという点で異なっている。また、DNA 塩基分子のアルキル化反応では、グアニンの O6 位へのアルキル化の割合が多く、このことが他のアルキル化剤より発ガン性が強い原因であると考えられている。本研究では、1-3 の構造と生体内における反応経路を、溶媒効果を含めた *ab initio* 計算により比較・検討し、*N*-ニトロソ化合物が生体内で分解し、DNA 塩基をアルキル化する反応過程を明らかにした。

第 1 章では、*N*-ニトロソ化合物と発ガン性との関連について解説した。第 2 章では、基底関数に 6-31G\* および 6-31G\*\* を用いて、RHF 法、MP 2 法、および B3LYP 汎関数を用いた DFT 法により、1-3 のエネルギー極小構造を求めた。全ての計算方法において、いずれの化合物も *anti* 体が *syn* 体よりも安定であり、2 つの構造間を結ぶ遷移状態のエネルギーは、*anti* 体に対して約 20 kcal/mol と高く、*anti* 体と *syn* 体相互の変換は容易には起こらず、各異性体からの反応性を解析することが必要となった。

第 3 章では、1-3 の化合物の *anti* および *syn* 両者からジアゾニウムイオンを生成するまでの分解反応経路を、溶媒効果を分子起動計算に取り入れた *ab initio* MO/GB 法で計算した。その結果、いずれの化合物の場合も、*syn* 体からの自発的な分解反応のエネルギー障壁が MP2/6-31G\* 計算で 20~30 kcal/mol とかなり高いことが明らかとなり、自己分解反応が 1-3 の反応性の相違の原因ではないと結論した。一方、*anti* 体に対する MeO<sup>-</sup> の求核的反応では、カルボニル基の炭素原子に付加した後にジアゾニウムイオンを生成する反応経路のほかに、化合物 1 では NH<sub>2</sub> 基の水素原子が脱離する反応経路が有利となった。このことから、化合物 1 はジアゾニウムイオン生成の反応機構が 2 および 3 と異なり、このことが活性の相違の原因であると主張した。

第 4 章では、*ab initio* MO/GB 計算をメタンジアゾニウムイオンによる DNA 塩基のメチル化反応を解析した。DNA 塩基の各サイトへの付加反応におけるイオン-双極子複合体生成による安定化エネルギー (EC)、結合生成に至る遷移状態の障壁 (ETS)、および反応前後のエネルギー差 (ED) を求め、実験によって得られた各サイトへ

の付加量と比較した。実験で最も付加量の多いグアニン N7 において EC が最も大きく、ETS が小さかった。また、2 次元エネルギー図を解析した結果、実験でグアニン O6 の付加生成物の割合が多い理由として、グアニン O6 に隣接する N7 の EC が大きいことを見いだした。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、カルボニル基を有する *N*-ニトロソ化合物の構造および生体内での分解反応機構を理論計算により解析した。その結果を実験的知見と総合することにより、*N*-ニトロソ尿素に見られる抗腫瘍活性は、求核性の高い分子の接近の際に置換基のない素を脱離させることによって、分解反応を妨げることが原因であることを見出した。このことは、*N*-ニトロソ尿素誘導体を用いて抗腫瘍活性を研究する上で重要な指標となる。メタンジアゾニウムイオンによる DNA 塩基分子へのメチル化反応では、溶媒効果を取り入れた *ab initio* 計算により反応の遷移状態を初めて決定し、*N*-ニトロソ化合物が他のアルキル化剤と比べて発ガン性が高くなる原因について、新しい考えを提出した。生体内での反応系を論じるにはモデルが単純すぎるという点に改良の予知があるが、イオン反応では必須となる溶媒効果を含めた *ab initio* 計算で生体内反応を解析した点は高く評価できる。実験化学者にも貴重な情報を提供する。

よって、著者は博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。